

Aplikasi gel serbuk membran telur ayam ras 10% (*Gallus gallus domesticus*) terhadap penyembuhan luka sayat gingiva tikus *galur Wistar*

Florence Meliawaty¹, Nadya Paramitha¹, Atia Nurul Sidiqa^{2*}, Saskia Lenggogeni
Nasroen¹

¹Departemen Bedah Mulut dan Maksilofasial, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jenderal
Achmad Yani, Indonesia

²Departemen Material Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jenderal Achmad
Yani, Indonesia

*Korespondensi: atia.nurul@lecture.unjani.ac.id

Submisi: 05 Oktober 2021; Penerimaan: 30 Agustus 2022; Publikasi online: 30 Agustus 2022
DOI: [10.24198/jkg.v34i2.36010](https://doi.org/10.24198/jkg.v34i2.36010)

ABSTRAK

Pendahuluan: Luka merupakan gangguan kontinuitas lapisan epitel kulit atau mukosa. Gingiva merupakan mukosa mulut yang seringkali mengalami luka yang dapat timbul karena trauma pada perawatan penyakit periodontal ataupun ekstraksi gigi. Membran telur ayam mengandung bahan bioaktif karbohidrat kompleks yang dapat berfungsi mempercepat perbaikan jaringan. Tujuan penelitian menganalisis pengaruh aplikasi gel serbuk membran telur ayam 10% terhadap penyembuhan luka sayat gingiva tikus *galur Wistar* pada hari ke 3, 7, dan 14. **Metode:** Jenis penelitian eksperimental murni dengan jumlah sampel 30 ekor tikus *galur Wistar*. Luka sayat sepanjang 3 mm arah horizontal kedalaman 0,25 mm dibuat pada gingiva cekat anterior rahang atas. Kelompok uji terdiri dari 3, yaitu aplikasi gel membran telur 10% (n=10), aplikasi *povidone iodine* 10% sebagai kontrol positif (n=10), dan aplikasi aquades sebagai kontrol negatif (n=10). Pengamatan panjang luka seluruh sampel dilakukan pada hari ke-0, 3, 7, dan 14. Data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan uji Kruskal Wallis dan dilanjutkan uji post hoc Mann Whitney dengan $p < 0,05$. **Hasil:** Seluruh kelompok mengalami pengurangan panjang luka sayat dimulai dari hari ke 3, 7, hingga 14. Kelompok perlakuan aplikasi gel membran telur 10% dapat menyembuhkan luka sayatan lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol positif pada hari ke-3 ($1,74 \pm 0,14$)mm, hari ke-7 ($0,81 \pm 0,16$)mm dan hari ke-14 ($0,07 \pm 0,14$)mm. Pengukuran panjang luka sayat di hari ke-3 dan ke-7 kelompok aplikasi gel membran telur 10% signifikan berbeda dibandingkan kontrol positif ($p < 0,05$). **Simpulan:** Gel serbuk membran telur 10% dapat mempercepat penyembuhan luka sayat gingiva tikus *galur Wistar* pada hari ke-3, ke-7 dan ke-14.

Kata kunci: luka sayat; membran telur ayam; penyembuhan luka; galur wistar

Effect of 10% chicken egg membrane gel powder (*Gallus gallus domesticus*) on gingival wound healing time in Wistar strain rats

ABSTRACT

Introduction: The epithelial layer of the skin or mucosa is disrupted when there is a wound. The gingiva is the oral mucosa that frequently sustains wounds from trauma that can happen during the treatment of periodontal disease or tooth extraction. Complex carbohydrate bioactive ingredients found in chicken egg membranes, it can speed up tissue repair. This study aimed to analyzed the impact of application egg membrane gel 10% on the length of the wound on Wistar strain on day 3, 7, and 14. **Methods:** A (3x0.25) mm incision was made on the maxillary anterior attached gingiva Wistar strain rats. There were 3 groups, egg membrane gel 10%, povidone iodine 10% as a positive control, and aquades as a negative control. Observation of wound length for all samples was carried out on days 0, 3, 7, and 14. The data obtained were then analyzed by the Kruskal Wallis test and followed by the Mann Whitney post hoc test with $p < 0.05$. **Results:** All groups experienced a reduction in the length of the incision starting from days 3, 7, to 14. The egg membrane gel 10% application treatment group healed the incision faster than the positive control group on day 3 (1.74 ± 0.14)mm, day 7 (0.81 ± 0.16)mm, and day 14 (0.07 ± 0.14)mm. The measurement of the length of the incision on days 3 and 7 of the egg membrane gel 10% application group was significantly different from the positive control ($p < 0.05$). **Conclusion:** egg membrane gel 10% can accelerate the healing of gingival incisions in Wistar strain rats started on days 3 to 14.

Keywords: cut wounds; wound healing; chicken egg membrane; wistar strain

PENDAHULUAN

Luka didefinisikan sebagai gangguan kontinuitas lapisan epitel kulit atau mukosa yang dapat disebabkan oleh kerusakan fisik atau termal.¹ Gingiva merupakan mukosa mulut yang seringkali mengalami luka yang dapat timbul karena trauma, penyakit periodontal, ekstraksi gigi, dan bedah mulut. Gingiva cekat melekat pada tulang alveolar sehingga pergerakannya terbatas dan dapat memberikan stabilisasi pada tepi gingiva serta memiliki ketahanan yang baik terhadap kerusakan eksternal karena terdiri dari mukosa berkeratin. Gingiva cekat membantu mengurangi kekuatan fisiologis yang diberikan oleh serat otot mukosa alveolar pada jaringan gingiva.² Penyembuhan luka dibagi menjadi beberapa tahap yang menggambarkan proses biologis utama yang terdiri dari: fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Penyembuhan luka dipengaruhi oleh kemampuan sel dan jaringan dalam melakukan regenerasi.³

Perawatan luka menggunakan berbagai macam alternatif termasuk penggunaan produk alami yang hingga saat ini telah terbukti mampu mempercepat penyembuhan luka. Penggunaan *Povidone iodine* pada aplikasi klinis merupakan protokol terapi penyembuhan luka adekuat yang harus dilakukan. *Povidone iodine* memiliki aktivitas antibakteri spektrum luas karena mampu menembus biofilm bakteri, bersifat antiinflamasi, memiliki sitotoksitas yang rendah dan tidak memiliki efek negatif pada penyembuhan luka.⁴

Produk alami yang dapat mempercepat penyembuhan luka salah satunya adalah membran telur ayam. Membran telur ayam merupakan biomaterial alami yang telah digunakan sebagai pembalut luka pada luka sayat selain pada luka bakar selama lebih dari 400 tahun yang lalu di negara-negara Asia.⁵ Membran telur ayam merupakan bahan bioaktif yang terdiri dari jaringan struktural karbohidrat kompleks seperti glikosaminoglikan (asam hialuronat, kondroitin sulfat, dan heparan sulfat), dan kolagen (tipe I, V, dan X). Glikosaminoglikan (GAG) diproduksi oleh fibroblas pada hari ke-3 dengan mengelilingi tepi luka dan memiliki jumlah yang sangat tinggi pada hari ke-5. GAG membantu proses penyembuhan luka secara resisten dengan membentuk interaksi kolagen-GAG yang akan memengaruhi deposisi serat kolagen secara *in vivo* serta mediator

penyembuhan luka seperti (KGF) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). GAG dengan *core protein* membentuk proteoglikan (PG).⁶

Proteoglikan merupakan komponen matriks ekstraseluler terbanyak yang diyakini terlibat dalam regulasi fibrillogenesis kolagen, pertumbuhan sel dan pengatur jaringan. Kolagen diproduksi oleh fibroblas pada hari ke-3 dan jumlahnya sangat tinggi pada hari ke-7 sampai ke-14. Produksi kolagen dipengaruhi oleh *Platelet derived growth factor* (PDGF) dan *Transforming growth factor-β* (TGF-β). Kolagen telah terbukti mempercepat laju penyembuhan luka dengan membentuk jaringan yang dapat mendukung *adhesi* sel dan integritas jaringan. Kolagen akan mempercepat perbaikan luka, sehingga jaringan akan kembali memperoleh 20% integritas jaringan dalam waktu 3 minggu.⁷

Membran telur ayam mengandung *ovotransferrin* yang dapat mengikat Fe agar tidak tersedia untuk pertumbuhan bakteri dan memicu gangguan potensi elektrokimia membran sitoplasma bakteri. Lisosim dapat menghidrolisis ikatan glikosidik dinding sel bakteri Gram positif. Kedua agen anti bakteri ini dapat mengoptimalkan penyembuhan luka.⁸ Sediaan dalam bentuk gel memiliki sifat adhesi yang lebih baik dan absorpsi yang lebih cepat pada permukaan mukosa gingiva.⁹ Tujuan penelitian menganalisis lebih lanjut mengenai pengaruh membran telur ayam ras 10% dalam sediaan gel sebagai bahan yang dapat mempercepat penyembuhan luka pada mukosa gingiva tikus *galur Wistar*.

METODE

Jenis penelitian adalah eksperimental murni dengan jumlah sampel 30 ekor tikus *galur Wistar* berusia 2-4 bulan, berat badan 200-250 gram, berjenis kelamin jantan, sehat yang ditandai dengan pergerakan aktif, tidak terdapat luka atau cacat tubuh, makan dan minum tidak bermasalah, serta memiliki respon yang baik terhadap rangsangan dibagi menjadi 3 kelompok. Seluruh sampel diadaptasikan selama 7 hari dalam kandang plastic. Setelah masa adaptasi, dilakukan tindakan anestesi sebelum perlakuan dengan *ketamine* dosis 20 mg/kgBB secara intramuskular pada paha bagian atas. Setelah itu dilakukan tindakan aseptik dengan alkohol 70% dan pembuatan luka sayat pada mukosa gingiva cekat anterior RA

sepanjang 3 mm arah horizontal kedalam 0,25 mm menggunakan *blade* no 11.

Gel membran telur dibuat dari 300 butir cangkang telur yang telah dicuci hingga bersih menggunakan air dengan suhu ruangan (25-28°C) kemudian dipisahkan dengan teknik *hand peel*. Membran telur yang sudah bersih kemudian dimasukkan ke dalam oven selama 15 menit dalam suhu kurang dari 55,10°C untuk selanjutnya dihaluskan menggunakan blender untuk memperoleh serbuk membran dengan ukuran kecil. Serbuk membran kulit telur ayam kemudian diencerkan dengan pelarut etanol 70% dengan perbandingan serbuk:pelarut 1:10.

Na-CMC yang telah dicampur dengan air kemudian dipanaskan dan diaduk selama 10 menit hingga diperoleh sediaan akhir berupa gel. Perlakuan yang diberikan pada kelompok 1 adalah luka sayat diaplikasikan gel membran telur 10%, pada kontrol positif luka sayat diaplikasikan *povidone iodine* 10%, sedangkan pada kelompok kontrol negative luka sayat diaplikasikan aquades.

Pengamatan penyembuhan luka sayat dilakukan pada hari ke-0, 3, 7, dan 14 pada jam yang sama yaitu pukul 11.30 WIB. Jarak luka sayat yang diukur adalah jarak pinggir luka secara horizontal dihitung dari tiap sisi luka dengan titik

acuannya adalah titik terjauh dari tiap sisinya. Luka sayat diukur menggunakan jangka sorong dengan ketelitian 0,01 mm, pengukuran dilakukan sebanyak 3x pengulangan kemudian dihitung nilai rata-ratanya. Tikus dianestesi menggunakan *ketamine* dengan dosis 20 mg/kgBB kemudian diberi pakan dengan konsistensi lunak dan air minum untuk mengurangi rasa sakit dan tidak nyaman saat perlakuan, sebelum perlakuan, kondisi luka sayat diperiksa terlebih dahulu untuk memastikan tidak adanya jaringan yang terinfeksi, sehingga dapat dilakukan tahap aplikasi kembali. Seluruh data yang diperoleh kemudian dianalisis secara statistic menggunakan *Kruskal Wallis* dan dilanjutkan dengan uji lanjut atau *post hoc* yaitu *Mann Whitney* dengan nilai signifikan ($p < 0.05$). Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik nomor 1329/UN6.KEP/EC/2019.

HASIL

Rerata panjang penyembuhan luka sayat gingiva tikus *galur Wistar* pada semua kelompok pada hari ke-0 adalah 3 mm. Tahap awal perlukaan masih terjadi perdarahan dan luka mulai memasuki fase inflamasi berbeda dengan keadaan semula gingiva dalam keadaan normal. (Gambar 1).



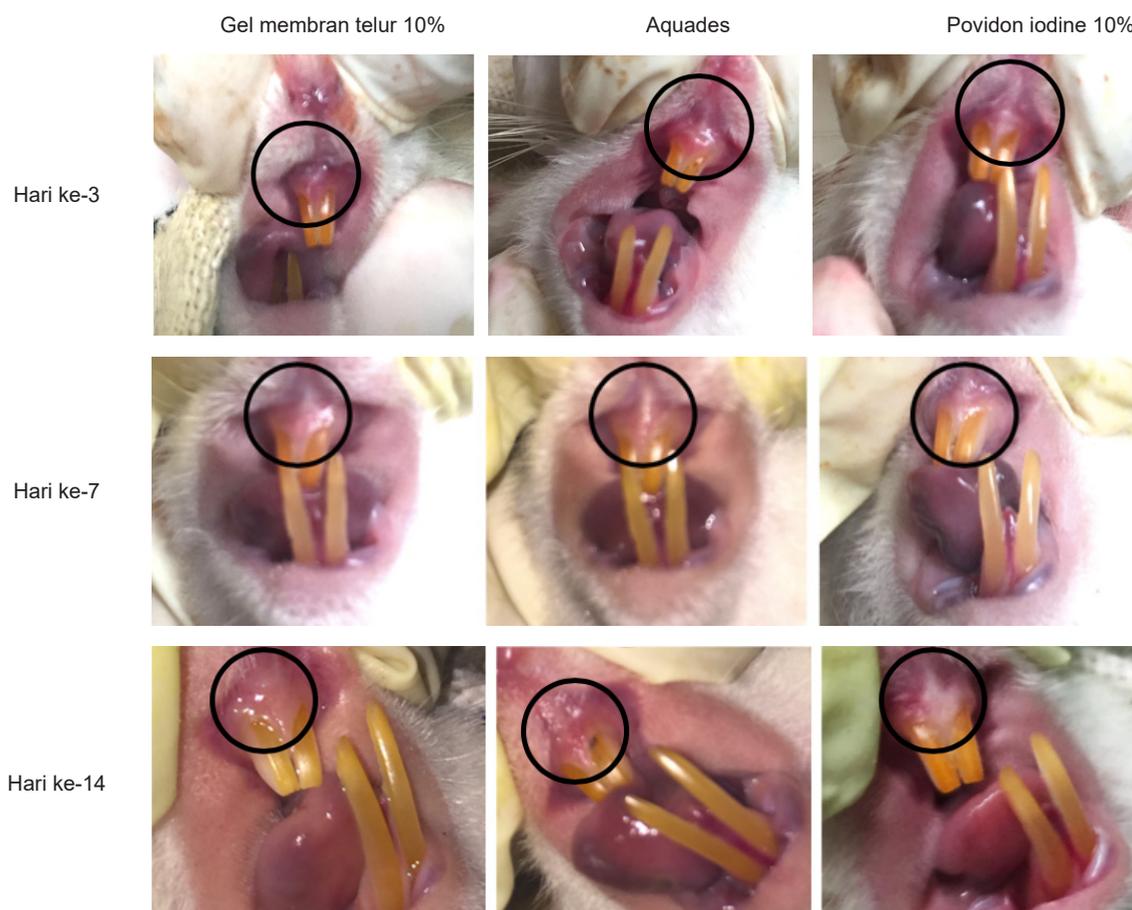
Gambar 1. Keadaan mukosa gingiva ceat tikus galur wistar: A. Sebelum perlukaan; B. Setelah perlukaan. (Sumber: Dokumentasi pribadi)

Pengukuran hari ke-3 setelah perlukaan gingiva ceat mulai mengalami pengurangan panjang yang terjadi pada seluruh kelompok. Kelompok perlakuan aplikasi gel membran telur 10% terlihat adanya pengurangan panjang luka yang lebih besar dengan rerata $1,74 \pm 0,14$ mm dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dengan rerata $2,65 \pm 0,26$ mm dan kontrol positif dengan rerata $2,18 \pm 0,10$ mm.

Secara visual tampak adanya pengerutan tepi luka dengan pinggiran yang kering dan halus serta segaris warna kemerahan. Warna kemerahan serta pembengkakan pada kelompok perlakuan aplikasi gel membran telur 10% namun masih dalam batas normal jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Pengukuran hari ke-7 tampak luka sayat semakin mengecil dibandingkan hari ke-0 dan ke-3. Hasil pengamatan visual tampak

kelompok gel membran telur 10% mengalami penyusutan luka dengan warna sekitar mukosa gingiva menyerupai mukosa normal namun masih disertai titik-titik kemerahan. Penutupan luka pada hari ke-14 ditandai dengan terbentuknya jaringan baru di sekitar luka dengan jaringan normal seperti

terlihat pada.(Gambar 2). Proses penyembuhan luka dominan ditandai dengan adanya pematangan jaringan. Seluruh pengukuran panjang luka sayat pada gingiva tikus *galur Wistar* yang diamati pada hari ke-0, ke-3, ke-7, dan ke-14 ditabulasi pada (Tabel 1).



Gambar 2. Keadaan perlukaan mukosa gingiva hari ke-0, 3, 7, dan 14. (Sumber: Dokumentasi pribadi)

Tabel 1. Panjang luka sayat gingiva seluruh kelompok pada pengukuran hari 0, 3, 7, dan 14

Waktu pengukuran (hari)	Gel membran telur 10% (mm)	Aquades (mm)	Povidone iodine 10% (mm)	Nilai p
0	3,00±0,00	3,00±0,00	3,00±0,00	1,00
3	1,74±0,14*	2,18±0,10*	2,65±0,26*	0,0001*
7	0,81±0,16*	1,17±0,27*	1,48±0,21*	0,0001*
14	0,07±0,14	0,19±0,31*	0,53±0,22	0,0001*

Keterangan: * $p < 0,05$ (berbeda signifikan)

Berdasarkan hasil statistik pengukuran panjang luka hari ke-0 diperoleh data homogen pada seluruh kelompok yaitu panjang luka sayat yang sama sebesar $3,00 \pm 0,00$ mm. Hal ini terjadi karena luka saya berada pada tahap awal luka sehingga masih terjadi perdarahan dan baru akan mulai memasuki fase inflamasi. Seperti terlihat pada Tabel 1. Pengukuran hari ke-3 dan ke-7 diperoleh data nilai $p = 0,0001$ (nilai

$p < 0,05$) yang berarti signifikan atau bermakna secara statistik sehingga dapat dijelaskan bahwa terdapat perbedaan rerata yang signifikan secara statistik antara variabel panjang penyembuhan luka hari ke-3 pada kelompok perlakuan dengan kontrol negatif, kontrol negatif dengan kontrol positif, kelompok perlakuan dengan kontrol positif. Berbeda dengan pengukuran pada hari ke-14, pada kelompok perlakuan dengan kontrol negatif

dan kelompok kontrol negatif dengan kontrol positif diperoleh nilai $p=0,0001$ dan $p=0,0035$ (nilai $p<0,05$) sehingga dapat dijelaskan bahwa terdapat perbedaan rerata yang signifikan secara statistik antara kelompok perlakuan dengan kontrol negatif dan kelompok kontrol negatif dengan kontrol positif dan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dengan kontrol positif.

PEMBAHASAN

Pengukuran panjang luka hari ke-0 setelah perlukaan tidak dijumpai penyusutan luka seperti terlihat pada (Gambar 2). Penyembuhan luka merupakan salah satu proses yang paling kompleks dalam tubuh manusia karena melibatkan sinkronisasi dari fase inflamasi dengan regenerasi jaringan. Proses penyembuhan luka terjadi saat pembuluh darah yang putus mengalami konstriksi dan retraksi disertai reaksi hemostasis.¹⁰ Komponen hemostasis akan melepaskan dan mengaktifkan sitokin yang memicu terjadinya kemotaksis neutrofil, makrofag, sel mast, sel endotelial, dan trombosit.¹¹ Agregat trombosit mengeluarkan mediator inflamasi *Transforming Growth Factor Beta 1* (TGF β 1) yang berperan dalam aktivasi fibroblas. Fibroblas memiliki kemampuan untuk mensintesis kolagen yang menyediakan fungsi hemostasis dalam bekerjasama dengan darah untuk membentuk bekuan darah alami. Kolagen berperan dalam kemotaksis, dan menyediakan lingkungan yang kondusif untuk penyembuhan dengan membentuk barrier pelindung.¹⁰ Proses inflamasi sangat penting untuk penyelesaian hemostasis yang optimal, deteksi dan eliminasi mikroorganisme patogen, pengangkatan jaringan yang rusak, serta pembersihan luka, sehingga salah satu tahap kunci penyembuhan luka adalah fase inflamasi, yang merupakan proses transisi antara hemostasis dan proliferasi luka.¹²

Pengukuran panjang luka di hari ke-3, tampak warna mukosa yang pucat pada kelompok kontrol positif yang diberikan *povidone iodine* 10% seperti terlihat pada (Gambar 2). Penelitian serupa yang dilakukan oleh Danarti dkk¹³, pada uji toksisitas *Povidone iodine* terhadap kultur fibroblas manusia menggunakan model *fibroblast populated collagen lattice* (FPCL) didapatkan hasil bahwa aplikasi *Povidone iodine* 0,1; 0,01; 0,001 dan 0,0001% menyebabkan penurunan nyata kemampuan

kontraksi fibroblas yang menggambarkan kerusakan fibroblas sementara. Aplikasi *Povidone iodine* pada konsentrasi 1% menyebabkan kerusakan fibroblas secara permanen. Semakin tinggi aplikasi konsentrasi *Povidone iodine* pada fibroblas, semakin lama waktu yang dibutuhkan untuk perbaikan fibroblas.¹³ Fibroblas memiliki peranan penting pada angiogenesis. Fibroblas akan bersinergi dengan *Vessel Endothelial Growth Factor* (VEGF) untuk memberikan dukungan pada pembentukan sel endotel pembuluh darah. Fibroblas juga akan memacu pembentukan *Transforming Growth Factor-B* (TGF- β), dan *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) yang dibutuhkan pada angiogenesis. Jika fibroblas tidak dijumpai, sel endotel yang bermigrasi tidak akan membentuk pembuluh darah dan akan mati setelah 4-5 hari.¹⁴ Luka sayat gingiva pada hari ke-3 tampak pucat dikarenakan proses angiogenesis terganggu akibat toksisitas *Povidone iodine* 10% terhadap sel fibroblas, namun penutupan luka sayat mukosa gingiva dengan aplikasi *Povidone iodine* 10% lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol negatif karena *Povidone iodine* merupakan antiseptik yang mencegah terjadinya kontaminasi mikroba pada jaringan nekrotik dan sebagai debridemen. Hal tersebut dapat membantu proses penyembuhan luka pada fase inflamasi, karena apabila tahap ini terlewat lebih awal maka tahap selanjutnya akan lebih cepat dimulai dibandingkan dengan kondisi normal.¹⁵

Pengurangan panjang luka pada kelompok aplikasi gel membran telur 10% terjadi karena pada fase inflamasi terjadi produksi kolagen oleh fibroblas, serat-serat kolagen mulai terbentuk dan luka tertutup oleh jala fibrin. Gel membran telur 10% mengandung bahan bioaktif yang terdiri dari jaringan struktural karbohidrat kompleks seperti glikosaminoglikan (asamhialuronat, kondroitinsulfat, dan heparan sulfat), dan kolagen (tipe I, V, dan X).¹⁶

Glikosaminoglikan (GAG) diproduksi oleh fibroblas pada hari ke-3 dengan mengelilingi tepi luka dan memiliki jumlah yang sangat tinggi pada hari ke-5. GAG dapat membantu proses penyembuhan luka secara resisten dengan membentuk interaksi kolagen-GAG yang akan mempengaruhi deposisi serat kolagen secara *in vivo* serta mediator penyembuhan luka seperti Interleukin-8 (IL-8), *Keratinocyte Growth Factor* (KGF) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF).¹⁷

Pengukuran panjang luka pada hari ke-7 semakin mengecil (Gambar 2). Penelitian sebelumnya oleh Benito-Martínez¹⁸, terhadap pengamatan morfologi dan morfometrik area penyembuhan luka, didapatkan hasil bahwa setelah 7 hari luka yang diaplikasikan serbuk kolagen memiliki area yang lebih kecil yaitu 29,96% dan 39,30% dengan sel inflamasi yang lebih sedikit, perbaikan jaringan yang terorganisir, dan induksi pembuluh darah. Luka yang tidak mendapatkan perlakuan menunjukkan adanya penambahan sel inflamasi dan tampak jaringan perbaikan yang kurang terorganisi serta area luka yang lebih luas yaitu 42,91%.¹⁸

Penurunan area luka berhubungan dengan peningkatan matriks ekstraseluler, faktor pertumbuhan, dan angiogenesis yang terjadi pada fase proliferasi. Membran telur ayam memiliki komponen matriks ekstraseluler yang tinggi yaitu kolagen dan glikosaminoglikan.⁵ Glikosaminoglikan berikatan secara kovalen dengan *core protein* membentuk proteoglikan (PG).¹² Proteoglikan adalah molekul yang paling banyak tersedia dalam matriks ekstraseluler, yang terkait dengan fibril kolagen untuk membentuk rakitan fibril *in vivo*. Proteoglikan terlibat dalam regulasi fibrillogenesis kolagen dan pertumbuhan sel serta bertindak sebagai pengatur jaringan. Glikosaminoglikan yang membentuk proteoglikan secara signifikan berpengaruh pada proliferasi sel dan laju penyembuhan luka.¹⁹

Kemerahan pada fase proliferasi masih terlihat pada seluruh kelompok di hari ke-14 (Gambar 2) terutama pada kelompok kontrol negatif. Hal ini berkaitan dengan adanya neovaskularisasi yang masih terjadi pada fase proliferasi.²⁰ Kelompok gel membrane telur 10% menunjukkan luka yang menutup dan menyerupai mukosa normal, hal tersebut menunjukkan bahwa gel serbuk membran telur memiliki kemampuan dalam mempercepat penyembuhan luka dengan kandungan kolagen dan glikosaminoglikan, asam hialuronat, kondroitin sulfat, dan heparan sulfat.^{5,6}

SIMPULAN

Gel serbuk membran telur 10% dapat mempercepat penyembuhan luka sayat gingiva tikus *galur Wistar*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran dan Lembaga Penelitian dan Pengabdian pada Masyarakat, Unjani yang telah mendanai penelitian ini melalui Pendanaan Hibah Internal Penelitian Kompetitif Universitas Jenderal Achmad Yani melalui SKEP/175/Unjani/VII/2020.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dhivya S, Vijaya Padma V, Santhini E. Wound dressings-a review. *BioMed*. 2015;5:24–8. DOI: [10.7603/s40681-015-0022-9](https://doi.org/10.7603/s40681-015-0022-9)
2. Baghele O, Bezalwar K. A study to evaluate the prevalence of teeth without clinically detectable mucogingival junction. *J Indian Soc Perio*. 2022;26(2);162-8. DOI: [10.4103/JISP.JISP_808_20](https://doi.org/10.4103/JISP.JISP_808_20).
3. Gonzalez ACDO, Andrade ZDA, Costa TF, Medrado ARAP. Wound healing - a literature review. *Anais Brasileiros de Dermatol* 2016;91(5):614-20. DOI: [10.1590/ABD1806-4841.20164741](https://doi.org/10.1590/ABD1806-4841.20164741).
4. Bigliardi PL, Alsagoff SAL, El-Kafrawi HY, Pyon JK, Wa CTC, Villa MA. *Povidone iodine* in wound healing: A review of current concepts and practices. *Int J Sur*. 2017;44:260-68. DOI: [10.1016/J.IJSU.2017.06.073](https://doi.org/10.1016/J.IJSU.2017.06.073).
5. Vuong TT, Rønning SB, Suso HP, Schmidt R, Prydz K, Lundström M, et al. The extracellular matrix of eggshell displays anti-inflammatory activities through NF-κB in LPS-triggered human immune cells. *J Inflamm Res* 2017;10:83-96. DOI: [10.2147/JIR.S130974](https://doi.org/10.2147/JIR.S130974).
6. Aggarwal A, Sah MK. Eggshell membrane in skin tissue engineering and wound healing. *Nat Poly in Wound Heal Repair*. 2022;4:17-35. DOI: [10.1016/B978-0-323-90514-5.00007-9](https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90514-5.00007-9).
7. Tracy LE, Minasian RA, Caterson EJ. Extracellular matrix and dermal fibroblast function in the healing wound. *Advances in Wound Care* 2016;5(3):119-36. DOI: [10.1089/WOUND.2014.0561](https://doi.org/10.1089/WOUND.2014.0561).
8. Silvetti T, Morandi S, Hintersteiner M, Brasca M. Use of Hen Egg White Lysozyme in the Food Industry. *Egg Innovations and Strategies for Improvements*, Elsevier. 2017. p. 233-42. DOI: [10.1016/B978-0-12-800879-9.00022-6](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800879-9.00022-6).

9. Wang F. Research progress of buccal mucosal bioadhesive materials. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science 2019;332(3):032014. DOI: [10.1088/1755-1315/332/3/032014](https://doi.org/10.1088/1755-1315/332/3/032014).
10. Tottoli EM, Dorati R, Genta I, Chiesa E, Pisani S, Conti B. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. *Pharmaceutics* 2020;12(8):1–30. DOI: [10.3390/PHARMACEUTICS12080735](https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS12080735).
11. Oki AS, Bimarahmanda ME, Rahardjo MB. Increased number of fibroblasts and neovascularization after tooth extraction in wistar rats with moderate-intensity continuous exercise. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2018;11(3):840-1.
12. Stupin V, Manturova N, Silina E, Livitskiy, Vasin V, Artyushkova E, et al. The effect of inflammation on the healing process of acute skin wounds under the treatment of wounds with injections in rats. *J Eperimen Pharmac*. 2022;410. DOI: [10.2147/JEP.S275791](https://doi.org/10.2147/JEP.S275791)
13. Danarti R, Suswardana, Budiyanto A, Wirohardidjo W. The effect povidone-iodine on the woundhealing process: A study on fibroblastpopulated collagen lattice (FPCL) model. *J Med Sci*. 2014:103-7. DOI: [10.19106/JMedSci.004603201401](https://doi.org/10.19106/JMedSci.004603201401)
14. Newman CA, Nakatsu NM, Chou W, Gershon DP, Hughes CWC. The requirement for fibroblasts in angiogenesis: fibroblast-derived matrix proteins are essential for endothelial cell lumen formation. *Mol Biol Cell*. 2011; 3791-800. DOI: [10.1091/mbc.E11-05-0393](https://doi.org/10.1091/mbc.E11-05-0393)
15. Alves PJ, Barreto RT, Barrois BM, Gryson LG, Meaume S, Monstrey SJ. Update on the role of antiseptics in the management of chronic wounds with critical colonisation and/or biofilm. *Int Wound J* 2021; 18(3); 342. DOI: [10.1111/IWJ.13537](https://doi.org/10.1111/IWJ.13537).
16. Benson KF, Newman RA, Jensen GS. Water-soluble egg membrane enhances the immunoactivating properties of an Aloe vera-based extract of Nerium oleander leaves. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016; 9; 393-403. DOI: [10.2147/CCID.S114471](https://doi.org/10.2147/CCID.S114471).
17. Melrose J. *Glycosaminoglycans in Wound Healing*. Sage J. DOI: [10.4137/BTRI.S38670](https://doi.org/10.4137/BTRI.S38670).
18. Benito-Martínez S, Pérez-Köhler B, Rodríguez M, Izco JM, Recalde JI, Pascual G. Wound healing modulation through the local application of powder collagen-derived treatments in an excisional cutaneous murine model. *Biomedicines*. 2022;10(960):1-15. DOI: [10.3390/biomedicines10050960](https://doi.org/10.3390/biomedicines10050960)
19. Lee DH, Oh JH, Chung JH. Glycosaminoglycan and proteoglycan in skin aging. *J Dermatol Sci*. 2016;83(3):174–81. DOI: [10.1016/J.JDERMSCI.2016.05.016](https://doi.org/10.1016/J.JDERMSCI.2016.05.016).
20. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73(20):3861-85. DOI: [10.1007/S00018-016-2268-0](https://doi.org/10.1007/S00018-016-2268-0).